



TITLE:

# 乳頭筋弛緩剤を用いる薬理胆道内 圧測定法

AUTHOR(S):

谷村, 弘; 竹中, 正文; 日笠, 頼則

---

CITATION:

谷村, 弘 ...[et al]. 乳頭筋弛緩剤を用いる薬理胆道内圧測定法. 日本外科  
宝函 1978, 47(1): 72-83

ISSUE DATE:

1978-01-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208248>

RIGHT:

## 乳頭筋弛緩剤を用いる薬理胆道内圧測定法

京都大学医学部外科学教室第2講座（主任：日笠頼則教授）

谷村 弘，竹中正文，日笠頼則

〔原稿受付：昭和52年10月30日〕

### Pharmacobiliomanometry with a New Relaxant of Oddi's Sphincter

HIROSHI TANIMURA, MASAFUMI TAKENAKA, and YORINORI HIKASA

The 2nd Surgical Department, Kyoto University School of Medicine,  
(Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

The effects of a new relaxant of Oddi's sphincter—trepibutone—on biliary intraductal pressure were evaluated before, during and after infusion of saline in 15 surgical cases.

The instruments for measuring biliary intraductal pressure were consisted of a small-sized transistor transducer, four-way stopcocks and a penrecorder with multiampitudes.

From the fact that only the cases with organic changes of the sphincter showed no response to special relaxant of the sphincter, such as trepibutone, pharmacobiliomanometry may be useful as a functional test of biliary tract diseases, especially in the postoperative period. However, some influence in the operative manometry were observed by analgesia.

The intravenous administration of trepibutone did not show any adverse effect.

従来、開腹時所見から術後総胆管から十二指腸への胆汁排泄が障害されることが予測され、且つその乳頭部病変が可逆性であり一定日時を経過すれば、胆汁の乳頭部通過状態は正常となることを期待してTチューブを総胆管に留置することが、しばしば行われて来た<sup>3)8)</sup>。しかし、その挿入されているTチューブをいかなる時期に抜去しても差支えないか、どの程度に乳頭部の通過状態が回復しているかは、術後のTチューブからのX線造影像のみにて全く経験的判断により行われるのが常であった。そのため、胆道内圧測定と

乳頭部通過状態を知る必要がある。また術中のTチューブ留置を決定する判断も、術者の好みと胆道ソングの通過状態をもって行われており、各施設によりまちまちの方針で行われている。例えば、総胆管結石の手術に際しても、私達はその摘出した胆石がコレステロール系石であることが判明すれば、総胆管切開創は一次的縫合を行い、Tチューブは全例留置しない方針で行っている<sup>4)・6)</sup>。その際の乳頭部病変の把握には、術中胆道造影所見とともに、術中の胆道内圧測定及び胆道内視鏡的観察を行っている<sup>7)</sup>。

Key words: Pharmacobiliomanometry, Biliary drainage, Trepibutone.

Present address: The 2nd Surgical Department, Kyoto University School of Medicine, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

しかし、生理的食塩水や造影剤(Radiomanometry)による圧測定方法では、たとえ通過障害が見出されても、それが可逆性の病変なのか、器質的な変化なのかを判定することは出来ない。

かかる観点より、今回私達は実験的に特異的に乳頭筋弛緩作用が立証されている Trepibutone (3-(2', 4', 5', -triethoxybenzoyl)-propionic acid, 武田薬品開発) を使用して、いわゆる薬理胆道内圧測定法(pharmacobiliomanometry)を行い、Tチューブ抜去の時期の決定や術中のTチューブ留置決定の判断に使用しうるか否かを検討した。

### 対象及び測定方法

最近3ヶ月間に当外科教室及び関連病院外科に入院中のTチューブを挿入2-5週間後の7例、及び摘出不能腫瘍による胆道閉塞例に外胆嚢瘻又はPTCドレナージを施行した3例と、胆道疾患のための開腹術中に総胆管内にチューブを挿入した5例を対象とした。

測定器具は図1に示したごとく、体温に温めた生理的食塩水にシリコンラバー製のチューブをシャープの持続輸液ポンプMP-25の2チャンネルを使用し、20ml/分の定量灌流を行えるようにし、Tチューブ又は総胆管内チューブに接続する。その中間に図2に示すように金属四方活栓を用いてTOYODAの半導体小型圧力変換器PMS-5、0.5~1Hをつけ、直流増巾器AA1130型(豊田工機)に接続し、印加電圧DC9Vにて、横河電機の記録計を用いて20cm巾に拡大して記録できるようにした。この半導体小型圧力変換器は圧力(kg/cm<sup>2</sup>)と出力電圧(mV)特性が直線の関係にあるが、計器の取り扱い易さからmVで記録し、圧力はグラフから換算した。

この半導体小型圧力変換器はわずかなひずみで検出しうる半面、大気圧にも慣れさせておくことが測定時の安定性に関係して来るので、私達は、発泡スチロールに溝を作製し(図2)、外部からの振動と、プラスチック三方活栓を1箇所追加することで、空気の小泡と大気圧への順応を行わしめた。中間チューブは全て輸液用ポリエチレン製延長チューブを使用した。同一器械で、関連病院入院中の患者のベッドサイドに於いて測定するため、ポータブルとしては現在市販品中では最も小型で軽量の小型ポンプである米国 Extracorporeal Medical Specialties, Inc. 製のホルターポンプ912型(450g)を試みたが(図3)、回転数の少ない、即ち灌流量が2ml/分では極めて良好である

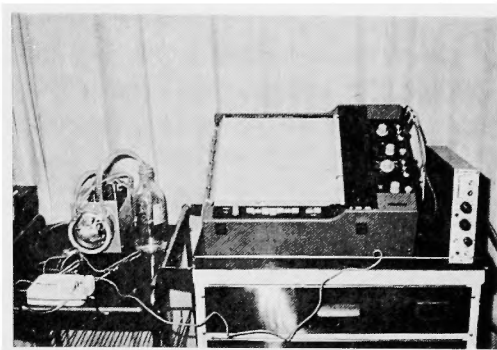


図 1

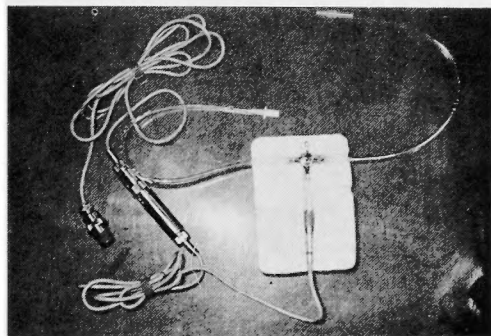


図 2

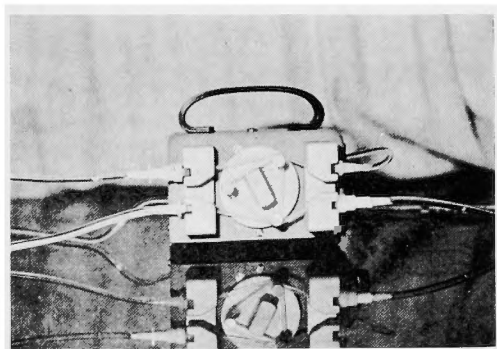


図 3 測定器具

が、私達の目的とする負荷灌流量20ml/分ではローラーによる圧力変動を脈波として大きく且つ細く記録されすぎ、不適當であることが判明したので、前述のシャープMP-25を使用した。しかし、これもローラーの回転数に応じて脈波を記録するので、教室に於いては現在ツルース万能注入器を使用している。

乳頭筋弛緩作用を有する薬剤 Trepibutone はイス

に於ける効果から  $5\text{mg/kg}$  以上で著効が得られているが、臨床例では注射例の経験がない現在  $20\text{mg}\sim 100\text{mg}$  ( $2\text{mg/kg}$ まで) を単独静注する方法を採用した。尚副作用の観察のため、医師2名の立合と血圧測定をモニターとした。

## 成 績

まず、51才男子の胃癌再発による閉塞性黄疸例に PTC ドレナージを施行してある患者を閉鎖回路にて胆管内圧を記録すると図4のごとく、短時間(4分間)の観察中にも内圧の上昇が認められ、その間の呼吸も正確に記録しうることを知った。途中患者の状態について患者と会話をを行うと図のようなピークを生じ、従って、以後測定中は会話と体動を禁じた。

53才女子の膵頭癌の疑いの患者に PTC ドレナージを血管撮影用 KIFA 黄色チューブで行い、ドレナージ効果が充分顕われて、胆道内圧が殆んど正常化した時期に、まず生理的食塩水  $20\text{ml}$  を注入してその減衰曲線を描出させ、5分後基礎圧に復帰したことを確認して Trepibutone  $100\text{mg}$  を単独静注し、30秒後再び生理食塩水  $20\text{ml}$  を負荷して同様の減衰曲線を描出させたのが図5である。もし胆管の閉塞が乳頭炎などであれば、後者により圧の下降速度や残圧の低下がみられるはずである。また同様に膵頭癌の疑いの42才男子の症例における PTC ドレナージ(同じく KIFA 黄色チューブ使用)からの圧測定に於いても、生理食塩水  $5\text{ml}$ 、計  $15\text{ml}$ 、計  $20\text{ml}$  と注入量を増加して一定の胆

道内圧になった時に Trepibutone  $100\text{mg}$  静注してその後の変化をみても4分間の観察時間内には何ら低下の傾向をみせなかった(図6)。

一方、Trepibutone には胆嚢内圧減少作用乃至胆嚢弛緩作用が認められるとの報告もあるので、胆管癌のために外胆嚢瘻を作製し、根治手術を待機している66才女子の症例に、前述と同様に生理的食塩水  $10\text{ml}$  宛5回計  $50\text{ml}$  になるまで胆嚢内に注入し、胆嚢内圧が安定した時点で、Trepibutone  $80\text{mg}$  を静注して観察するも胆嚢弛緩を思わせるような所見は得られていない(図7)。この際、造影剤を同様に  $10\text{ml}$  から  $50\text{ml}$  まで  $10\text{ml}$  毎に注入後の胆嚢の状態をX線像にて観察すれば胆嚢は  $20\text{ml}$  まで正常の大きさであり、 $50\text{ml}$  では胆嚢は緊満しているとともに造影剤は肝内胆管まで達していることがわかった。

以上の所見より Trepibutone は総胆管、膨大部または乳頭部における器質的変化の存在するときは当然のことながら、全く胆道内圧の変化をもたらさないことが立証されたわけである。

そこで、術中所見及び術後早期(10日目)のTチューブからの胆道造影によりTチューブを抜去することが経験的に踏られて術後5週間を経過していた63才女子の胆石症例にこの薬理胆道内圧測定検査を行った(図8)。

まず基礎圧の安定を待って、生理的食塩水を持続輸液ポンプで  $20\text{ml}/\text{分}$ 、8分間注入を試み、注入を中止

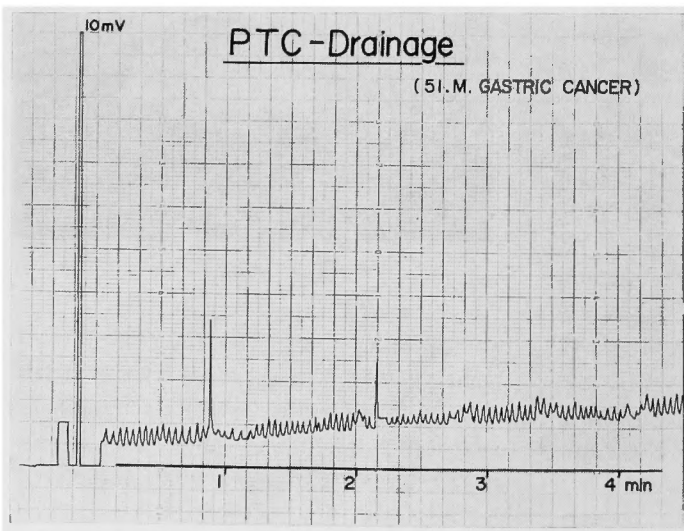
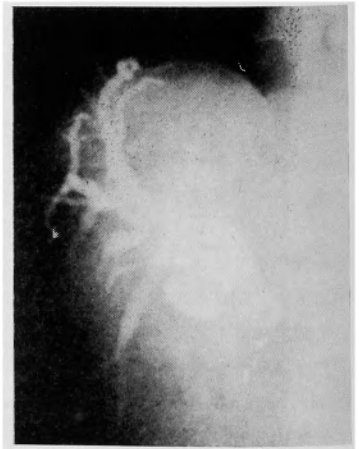


図4 PTC-Drainage (胃癌) 例



すると同時に圧は直ちに基礎圧に復帰した。Trepibutone 40mg をゆっくり静注すると同時に再び 20ml/分で注入を行ったが、圧の上昇は前回に比較して極めて抑制されるとともに、その後の 5 分間ポンプ回転中も圧は低下した。さらに基礎圧も灌流開始前に比較して低下した。そこで再び、Trepibutone 静注 14 分後にもう 1 度灌流を開始したところ、前回 Trepibutone

により低下した際と同程度の圧上昇に止まったが、灌流中止後の基礎圧は、測定前値に平衡していた。

症例 2 は、同じく胆嚢胆石を伴う総胆管結石除去後に T チューブを留置し、その 3 週間後の 50 才女子である (図 9)。基礎圧が 14.9cmH<sub>2</sub>O と安定してから、生理的食塩水 20ml/分の灌流を行うもあまり内圧上昇を示さず、3 分間後灌流を中止すると、基礎圧復帰まで

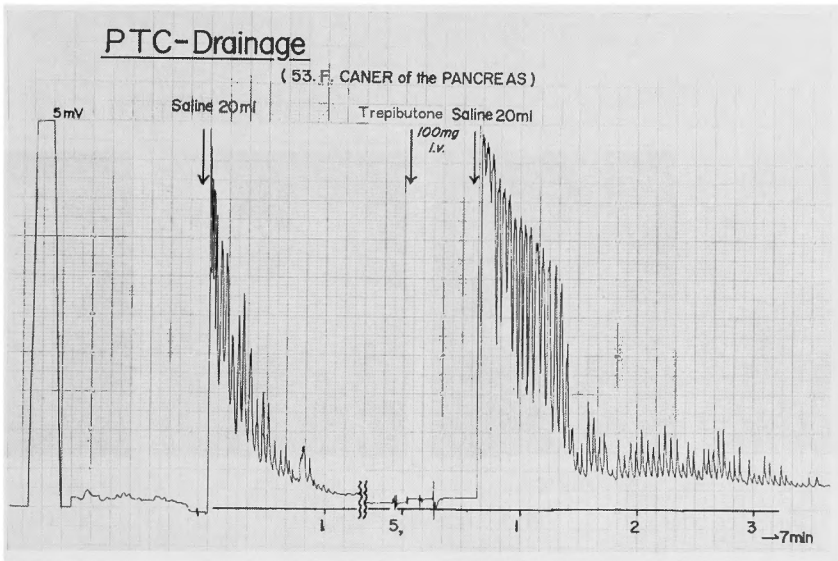


図 5 膵頭癌例 (症例 9)

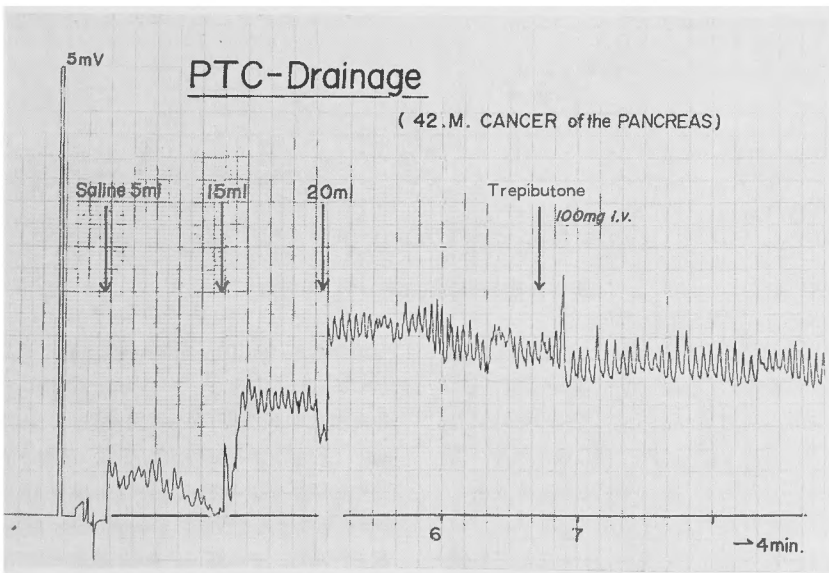
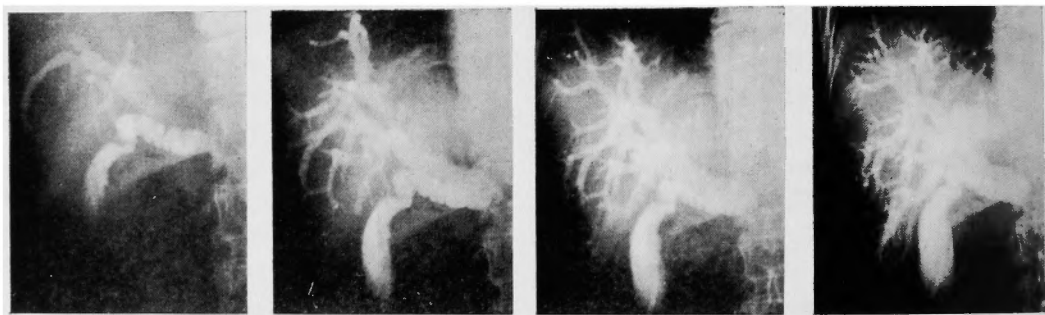
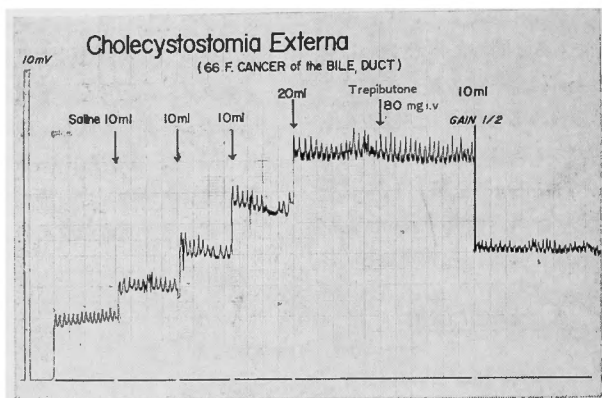


図 6 膵頭癌例 (症例 10)



10ml 注入

20ml 注入

30ml 注入

50ml 注入

図 7 胆管癌例 (症例 8)

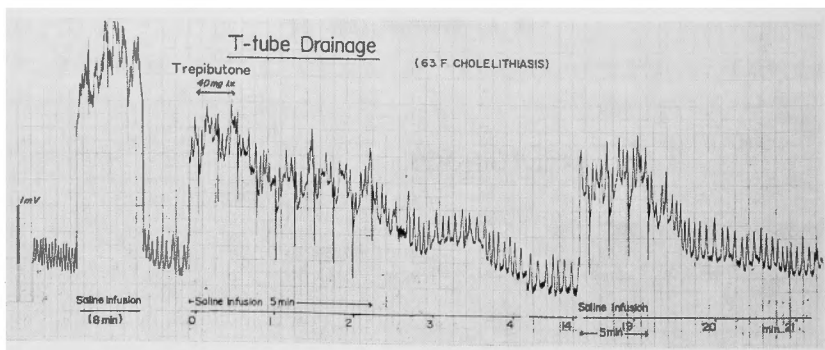


図 8 胆摘術後 (5 W) 例 (症例 1)

に約1分間の回復時間を要した。もう1度、同条件で灌流を再開し、30秒後に Trepibutone 40mg を静注し、5分間灌流を継続して胆道内圧の観察を続けた。この灌流中、圧の下降とともに、ポンプ停止後、残圧への安定化は極めて迅速であることが判明した。しかも、この残圧は負荷前の基礎圧よりも低値を示した。

症例3は、術中に乳頭部の生検も行われている乳頭炎の明らかに存在した23才男子の総胆管結石摘出後の

症例である(図10)。病理組織学的にも Hyperplasia が認められ、Tチューブの抜去が躊躇されていた。生理食塩水20ml/分、2分間灌流し、Trepibutone を40mg、1分以上かけて静注したが、注射の最中には何ら変化を認めなかったが、その後同条件で生理食塩水20ml/分の灌流を行い、Trepibutone 注射後16分間観察を行った。その結果、負荷灌流中の圧は不変であり、残圧も Trepibutone の効果を示さず、基礎圧に

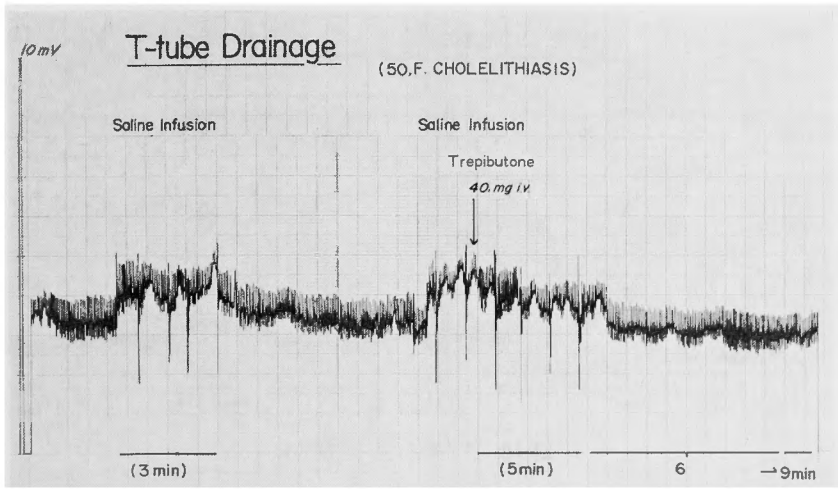


図 9 胆嚢胆石・総胆管結石摘出後（3 W）例（症例 2）

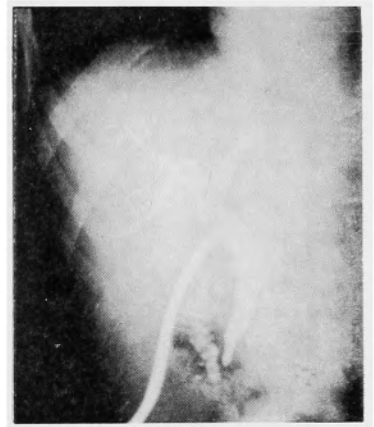
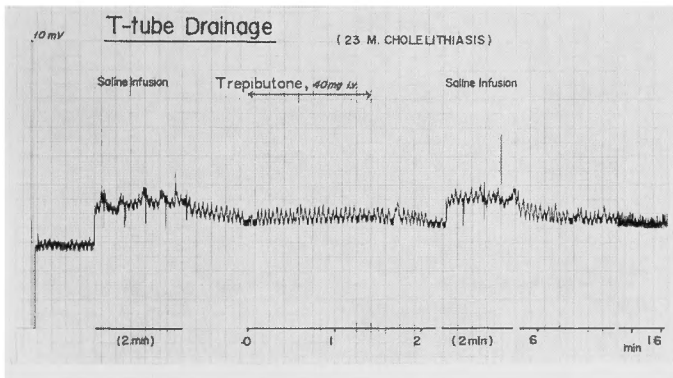


図 10 総胆管結石摘出後（乳頭炎）例（症例 2）

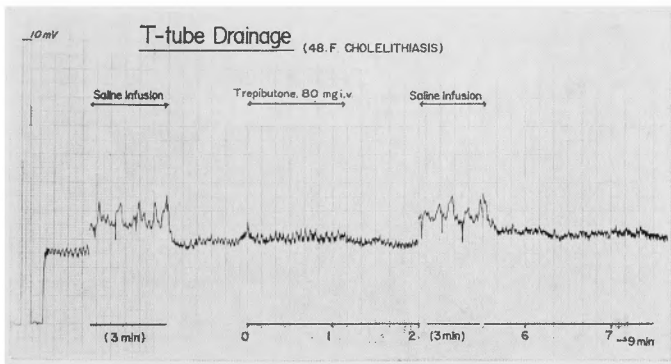


図 11 乳頭部器質病変残存例（症例 4）

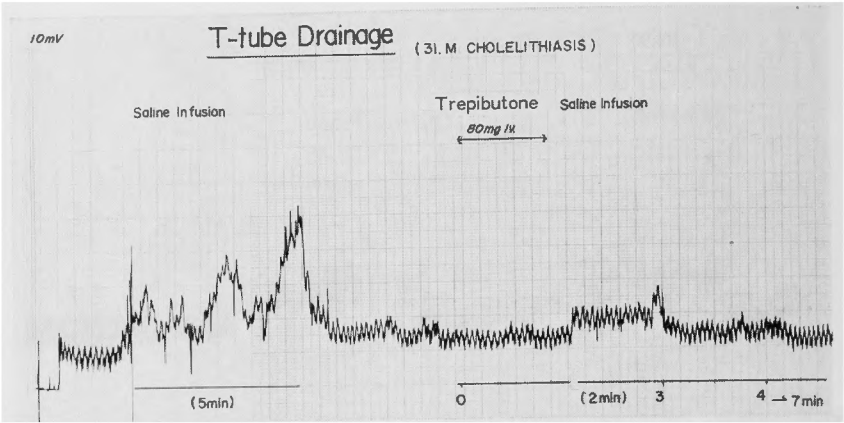


図 12 肝内結石例 (症例 5)

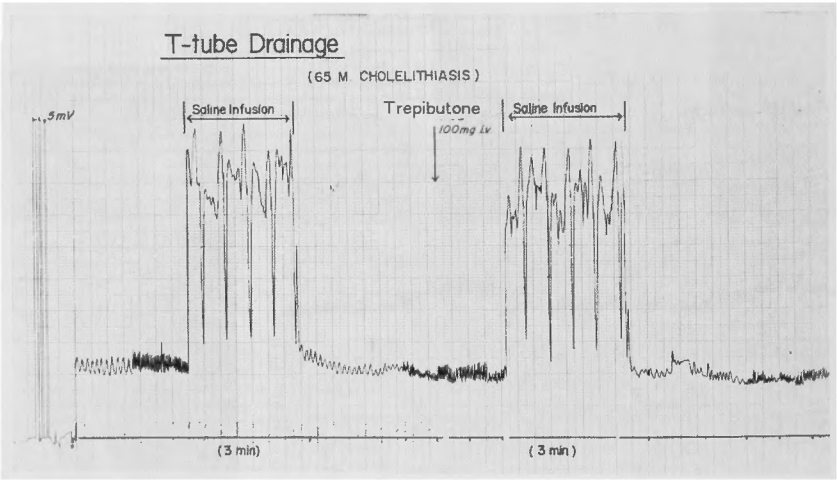


図 13 膽炎併兪総胆管結石例 (症例 6)

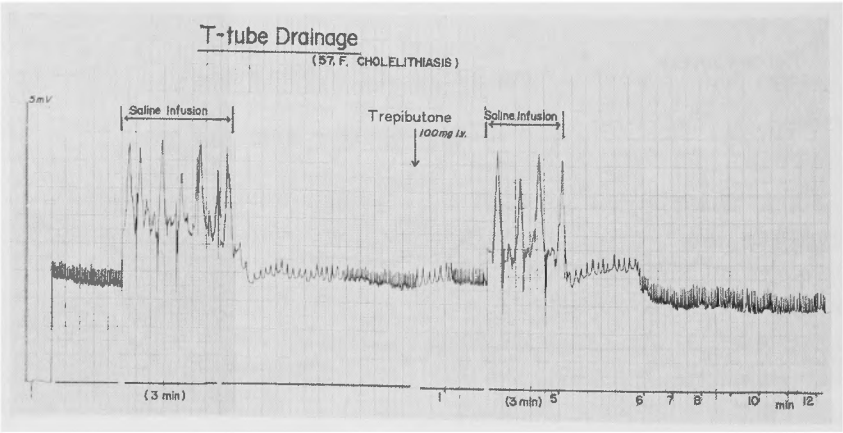


図 14 胆嚢結石 (総胆管拡張) 例 (症例 7)



# Intraoperative Pressure of the Bile Duct

(43. F. CHOLELITHIASIS)

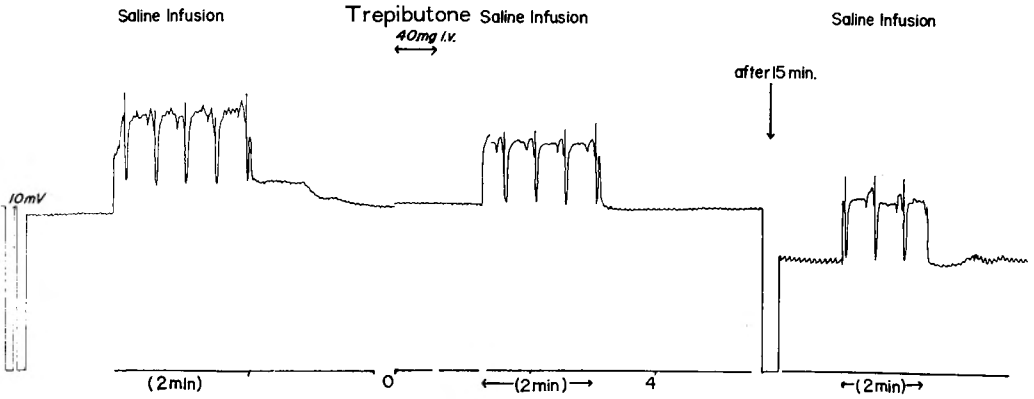


図 15 術中測定例 (症例11)

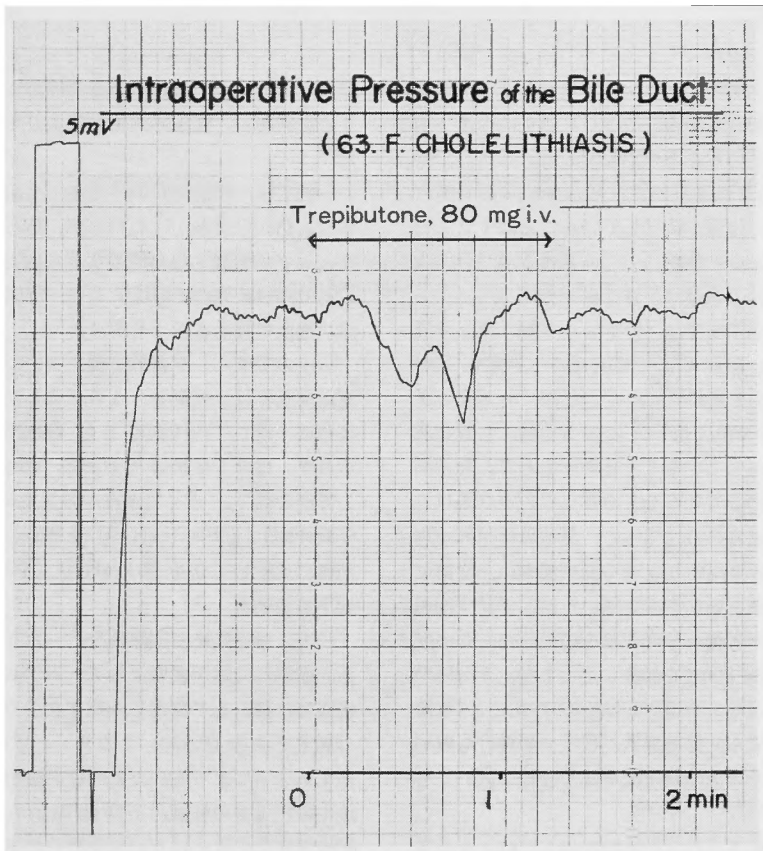


図 16 術中測定例 (症例12)

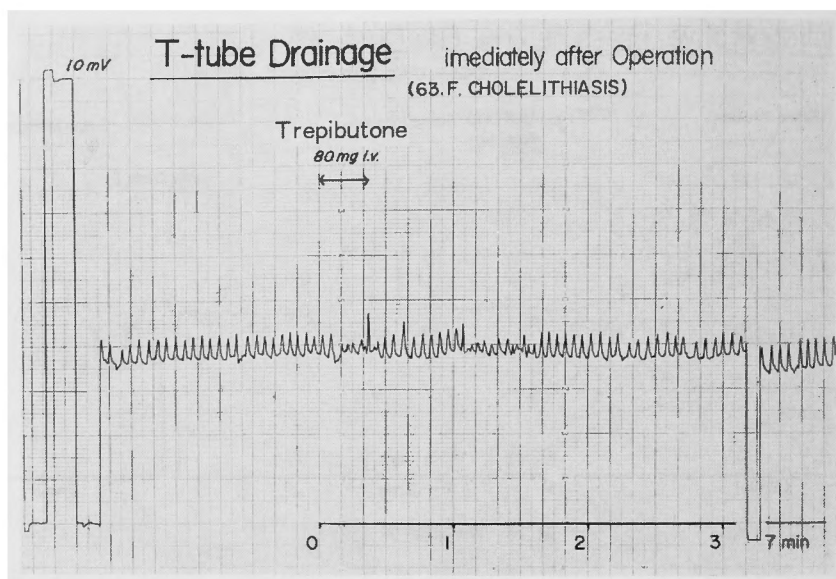


図 17 術直後測定例 (症例12)

比較して残圧が  $14.5\text{cmH}_2\text{O}$  から  $20.9\text{cmH}_2\text{O}$  と上昇したままに終わっている点から、やはり乳頭炎は術後3週間では尚存在していることを示している。しかし、生理食塩水  $20\text{ml}/\text{分}$  により、わずか  $12.2\text{cmH}_2\text{O}$  の胆道内圧しか示さず十二指腸へ流出していることはTチューブを抜去してもよいと判断して、検査後1週間目に抜去したが、その後の経過は良好であった。

症例4から症例7までは、Tチューブ挿入後2週間目の症例である。症例4は、灌流圧の上昇率も Trepibutone  $80\text{mg}$  を1分間に静注した際にも不変であり、残圧もかえって高くなっており、X線的にも乳頭部が糸状に狭窄を示していることと併せて考えて、乳頭部器質病変が尚残存していることを示している (図11)。

症例5は肝内結石の31才男子で、最初の生理的食塩水  $20\text{ml}/\text{分}$  の負荷灌流にて、5分間の観察中、次第に胆道内圧は上昇する傾向を示していたが、ポンプ回転中止と共に、やや緩慢な下降曲線を描出した。この症例に Trepibutone  $80\text{mg}$  を静注したところ、2分間の負荷灌流中には、その胆道内圧は極めて低く、(前値より  $6.4\text{cmH}_2\text{O}$  低く) 抑制され、残圧への移行も極めて迅速であり、その後の残圧低下は7分後に於いても認められた (図12)。

症例6は、肺炎を合併した総胆管結石の65才の女子である (図13)。記録計の感度を2倍にしてあるので、灌流中の圧の変動が大きいが、Trepibutone  $100\text{mg}$  静

注後の負荷灌流中止後の下降曲線が極めて迅速であることが判明し、残圧も測定前値よりも低値に落ちついた。

症例7は、胆嚢結石のみであったが、総胆管拡張があり、結石の探索が行われたが、結石を発見出来ずTチューブが留置された57才女子の症例である (図14)。Trepibutone  $100\text{mg}$  静注により、灌流中の圧上昇の軽減、残圧の顕著な低下を認めた。

以上のTチューブ留置7例についての薬理胆道内圧測定検査では、症例3、4の2例ではX線像の乳頭部狭窄に一致して内圧測定上も Trepibutone に反応を示さず、他の5症例はそれぞれ Trepibutone に反応して圧の低下、とくに灌流中の圧上昇の軽減が  $2.9\sim 6.4\text{cmH}_2\text{O}$  (平均  $4.1\text{cmH}_2\text{O}$ ) と認められ、残圧も投与前値に比較して  $0.6\sim 3.2\text{cmH}_2\text{O}$  (平均  $1.6\text{cmH}_2\text{O}$ ) の低下を認めた。

一方、胆石症にて開腹術を行った5例についてみると、症例11では胆嚢管よりアトム No.8 のチューブを総胆管に挿入して測定した43才女子で、GOF 麻酔下の測定である (図15)。このチューブはこれまで述べたTチューブより細いため呼吸の波形も小さいが、灌流中の圧上昇の軽減、下降曲線からも Trepibutone  $40\text{mg}$  静注での反応は十分に認められる。術中胆道造影後、すなわち Trepibutone 投与15分後に再度記録してみると残圧の著明な低下を認め、前回同様速やかに

残圧の安定を得た。

症例12は、Trepibutone 80mg を GOF 麻酔下に投与した63才女子の総胆管結石存在下での胆道内圧であるが、Trepibutone 投与時間中の一過性の変化しか

記録出来なかったが(図16)、手術終了後、覚醒させ、抜管後に再び80mgを静注して残圧を測定すると(図17)、7分後に残圧の低下を認めた。

その他の3症例に於ける80~100mg投与では、100mg

Table 1. A test of biliary function with Trepibutone

Case	Age	Sex	Diagnosis	Postop. Days	Cholangiography	TREPIBUTONE	
						Dosis	Response
1	63	F	Cholelithiasis	5 wks.	GB. & CD. stones	40mg	yes
2	50	F	Cholelithiasis	3 wks.	GB. & CD. stones	40mg	yes
3	23	M	Cholelithiasis	4 wks.	CD. stones, Papilitis	40mg	no
4	48	F	Cholelithiasis	2 wks.	GB.& CD. stones	80mg	no
5	31	M	Cholelithiasis	2 wks.	Intrahepatic stones	80mg	yes
6	65	M	Cholelithiasis	2 wks.	CD. st., Pancreatitis	100mg	yes
7	57	F	Cholelithiasis	2 wks.	GB. stones	100mg	yes
8	66	F	Bile Duct Ca.		Cholecystostomy	80mg	no
9	53	F	Pancreas Ca.		PTC-drainage	100mg	no
10	42	M	Pancreas Ca.		PTC-drainage	100mg	no
11	43	F	Cholelithiasis	Intraop.	GB. stones	40mg	yes
12	63	F	Cholelithiasis	Intraop.	GB. & CD. stones	80mg	yes
13	72	F	Cholelithiasis	Intraop.		80mg	no
14	56	M	Cholelithiasis	Intraop.		80mg	no
15	47	F	Cholelithiasis	Intraop.	GB. & CD. stones	100mg	yes

Table 2. Effect on intraductal pressure of biliary tract with Trepibutone

TREPIBUTONE								
Case	Intital (A)	Infusion (B)	Intital (C)	Infusion on (D)	Infusion off (E)	Dosis mg	Effect B-D	C-E
1	11.4 cmH <sub>2</sub> O	19.5	11.8	16.6	10.8	40mg	- 2.9	-1.0
2	14.6	23.9	(13.4)					
	12.9	19.3	12.9	15.2	10.5	40mg	- 4.1	-2.4
3	14.5	26.7	20.9	26.7	20.3	40mg	- 0	-0.6
4	14.5	25.0	15.7	26.1	16.2	80mg	+ 1.1	+0.5
5	2.9	22.7	5.8	16.3	5.2	80mg	- 6.4	-0.6
6	9.1	45.0	8.2	41.8	7.3	100mg	- 3.2	-0.9
7	15.4	41.8	15.9	38.0	12.7	100mg	- 3.8	-3.2
11	34.6*	73.0	38.1	61.4	36.4	40mg	-11.6	-1.7
12		after 15 min.	16.8	43.9	16.8		-29.1	
			10.9		6.3	80mg	- 4.6	
			11.5		9.2	80mg	- 2.3	
13	16.8		17.2			80mg	- 0.4	
14	15.4		15.0			80mg	- 0.4	
15	10.5	37.7	13.6	36.6	11.8	100mg	- 1.4	-1.8

\* via cystic duct

の症例で残圧 1.8cmH<sub>2</sub>O の低下をみたが、他の 2 例 80mg 投与では殆んど不変であった。

以上開腹術中全身麻酔下での胆道内圧測定はいまだ測定に影響を及ぼさない麻酔薬が見出されていないため、複雑な因子が加わるためか 5 例中 3 例には反応をみたが、他の 2 例には反応が認められなかった。

## 考 察

Trepibutone を用いる薬理胆道内圧測定を行った 15 例の結果をまとめると表 1、2 の如くである。T チューブ症例では、7 例中 2 例に Trepibutone に反応を示さなかったものが認められたが、これらは術中触診、ゾンデによる通過状態、術中胆道造影所見、生検の病理学的所見、術後の造影所見ともよく一致し、それらに問題のなかった他の症例では Trepibutone に対する反応が認められ、灌流圧上昇の軽減が最高 28%、残圧の低下が最高 20% 認められたことは本剤をもってする薬理胆道内圧測定検査法が、体外から乳頭部通過機能を知る上に極めて有力な方法であると考えられる。

従って、癌による器質的な総胆管、膨大部、乳頭部の変化が存在した症例 8~10 では当然反応は全く認められず、PTC 施行時に同時に本法を併用すれば、可逆性の乳頭炎による閉塞性黄疸が否かの判定も可能となると考えられる。

しかし、まだ症例も少ないので問題が残るが、術中に薬理胆道内圧測定検査を併用することは正常に反応した場合はともかく、反応を認めない際でも器質性とは断言出来ない点は将来、麻酔方法の工夫とともに検討を要する問題である。例えば、NLA 麻酔としてよく用いられる麻酔薬 Fentanyl は乳頭筋を収縮させ、誤まって乳頭形成術などを行った苦い経験が報告されている<sup>1)</sup>。

私達の方法は、半導体小型圧力変換器を使用しているため極めて正確で鋭敏であるが、同じ方法を採用している名古屋市大や刈谷病院の方式では #27 針の総胆管直接穿刺を行っているが、これでは穿刺した部位の先端の位置が問題となるので、私達は総胆管に T チューブを入れてから、それに一定の輸液用延長チューブを接続して測定しており、術後も術中も同方法として比較することができる。

よく胆道内圧測定法に際して Caroli による残圧法や流入量、各灌流量における圧測定などが行われ、生理的状态が強調されているが<sup>2)</sup>、私達はいか病的状態

が招来されて胆道内圧が上昇するような事態になった際にも、乳頭部の通過状態がそれらに耐えうるか否かを知りたいのであるから、灌流量を 20ml/分といわゆる生理的状态の 10 倍の負荷を行った際の変化を見ているわけである。

従って、この薬理胆道内圧測定検査においては、基礎圧(初圧)に比較した薬剤投与前後の残圧の差、負荷灌流下での圧の上昇の程度の比較、灌流中止直後の圧の下降曲線の形状を比較検討し、総合的に判定する方法を採用した。その結果は、前述の如く、X 線像その他の所見とよく一致したが、この薬剤 Trepibutone の至適用量と、作用時間乃至観察測定時間などは今後検討すべき問題と考えられる。

## 結 語

- 1) 最近 3 ヶ月間に京都大学第 2 外科及び関連病院に入院した T チューブ留置 7 例、胆道・膵癌 3 例、胆石症による開腹術 5 例計 15 例に Trepibutone (3-(2', 4', 5', -triethoxybenzoyl)-propionic acid) 40mg~100mg を静注し、その投与前後における灌流中の胆道内圧、灌流中止直後の下降曲線、残圧の低下などについて比較検討した。
- 2) 測定方法は四方活栓を用いて半導体小型圧力変換器から増圧記録した。
- 3) 生理的食塩水 20ml/分灌流中の胆道内圧では最高 28%、残圧では最高 20% の低下が Trepibutone 80~100mg で得られた。
- 4) 投与 1 時間後までの観察では血圧、脈搏、心電図、呼吸数、一般状態などには変化は認められなかった。
- 5) Trepibutone に反応を示さなかった症例は器質的疾患が存在すると考えられる症例のみであり、薬理胆道内圧測定として Trepibutone などの胆道平滑筋弛緩作用のある薬剤使用による機能検査は有用と思われた。
- 6) 但し、術中の胆道内圧測定には麻酔薬の影響など尚問題が残されている。

本論文の要旨は第 1 回胆道内圧測定法研究会<sup>2)</sup> (1975 年 6 月) にて発表した。

## 文 献

- 1) Chessick, K. C. et al : Spasm and operative cholangiography. Arch Surg 110 : 53-57, 1975.
- 2) 宮崎逸夫, ほか : 胆道内圧測定法に関する研究会

- 報告. 臨床と研究 **54**: 2988-2995, 1977.
- 3) 谷村 弘, 日笠頼則: 胆道手術と Drainage 療法, 現代の臨床 **5**: 453-469, 1971.
- 4) 谷村 弘, 日笠頼則: 胆石症, 特に胆道結石に対する手術方針, 外科診療 **14**: 1271-1274, 1972.
- 5) 谷村 弘: 胆石と胆道癌の手術, 現代医療 **6**: 399-404, 1974.
- 6) 谷村 弘, 竹中正文, 他: 総胆管結石に対する截石術の一次的総胆管閉鎖術の適応について. 日本消化器外科学会誌 **9**: 554, 1976.
- 7) 竹中正文, 向原純雄, 他: 胆道ファイバースコープによる術中胆管截石術と術後 X線透視下非観血胆管截石術について, 第13回胆道疾患研究会 Proceedings p. 86-87, 1977.
- 8) 谷村 弘: 総胆管結石の取り扱い方, 第2回日本胆道外科研究会 1977.